

A deterioração cognitiva na doença de Huntington

Catarina Pinto Desport Coelho

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de revisão bibliográfica

Orientadora - Dr.^a Joana Damásio

Categoria: Assistente

Porto, 2017

Endereço: catarinadesport14@hotmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Agradecimentos

O desenvolvimento e concretização deste trabalho não foi, nem poderia ser, uma jornada solitária. Contou, efetivamente, com um importante e fundamental apoio e, de forma afetiva, com o incentivo e alento dos que me são próximos.

À minha orientadora, Dr.^a Joana Damásio, pela orientação e apreciações construtivas que me obrigaram a uma reflexão profunda. Agradeço a exigência, que me conduziu a um processo de aprendizagem sempre enriquecedor. Expresso ainda a minha gratidão pela importância dada ao trabalho que propus e pela disponibilidade constante.

Às minhas amigas pela amizade incondicional e ao meu melhor amigo pelo apoio infundável.

À minha família, pela proteção e cuidado. Em especial, ao meu pai e ao meu irmão por estarem comigo e por preservarem, com e em amor, no que somos os três, o que éramos os quatro.

À minha Mãe, sempre.

RESUMO

Introdução: A doença de Huntington é uma doença hereditária de transmissão autossômica dominante. A mutação responsável consiste numa expansão de repetições de um trinucleótido (citosina, adenina e guanina) que codifica a glutamina no terminal-N da proteína huntingtina. Embora a função exata desta proteína não seja conhecida, sabe-se que tem uma distribuição ubiquitária, com maior concentração a nível cerebral. Pensa-se que seja essencial para o correto desenvolvimento neuronal e que esteja relacionada com sinalização química e proteção celular dos mecanismos de apoptose. Clinicamente a doença de Huntington caracteriza-se pela presença de sintomas motores, comportamentais e cognitivos.

Objetivos: Através de uma revisão bibliográfica, pretende-se compreender e sistematizar o processo de deterioração cognitiva da doença de Huntington.

Metodologia: Foram efetuadas 2 pesquisas avançadas na Pubmed®, com as palavras-chave: “cognition in Huntington’s disease” e “cognitive impairment in Huntington’s disease”. A pesquisa foi restrita a artigos originais e de revisão, em Inglês e Português, publicados entre 1995 e 2017. Foram identificados 816 artigos e subsequentemente lidos todos os resumos. Foram excluídos 591 artigos e incluídos 225 para análise posterior.

Discussão/ Conclusão: A deterioração cognitiva pode preceder em até 10 anos os sintomas motores e tem um curso geralmente progressivo. Em termos imagiológicos, a atrofia do estriado é precoce, precedendo o início da sintomatologia motora em vários anos. Existe ainda a evidência de atingimento das vias subcorticais frontais e envolvimento do córtex occipital. A literatura existente revela diferentes fatores influenciadores do fenótipo cognitivo dos quais se destacam a reserva cognitiva, subtipo motor, uso de antipsicóticos e fatores biológicos e genéticos como BDNF, lipoproteínas, proteínas de fase aguda, IGF1, MAO-A, COMT, haplótipo 4p16.3B e microRNAs, encontrando-se resultados contraditórios relativamente à atividade da PKA no hipocampo.

Palavras-chave: Doença de Huntington, deterioração cognitiva, ressonância magnética funcional, BDNF, lipoproteínas, proteínas de fase aguda, IGF-1, enzimas reguladoras de catecolaminas, microRNAs, PKA.

ABSTRACT

Background: Huntington's disease is a hereditary neurodegenerative disorder of autosomal dominant inheritance. The mutation consists in the expansion of a trinucleotide repeat that codifies glutamine in the N-terminal of the huntingtin protein. This expansion occurs in sequences of cytosine, adenine and guanine (CAG) in the exon 1 of 4p16.3 gene. Even though huntingtin's exact function is not well understood it is widely expressed in every cell of the organism with higher concentration in brain tissue. It's thought to be essential to the correct development of neurons and that at an intracellular level it is important to chemical signalization and cell protection from the apoptosis mechanisms. Clinically HD is characterized by the presence of motor, comportamental and cognitive symptoms.

Objective: Through a bibliographic revision i intend to further understand and characterize the process of cognitive deterioration in huntington's disease.

Methods: 2 different searches were conducted in Pubmed® database, with the following key-words: "cognition in Huntington's disease" and "cognitive impairment in Huntington's disease". Both searches were restricted to original and review articles, in English and Portuguese, published between 1995 and 2017. 816 articles were identified and all abstracts were analyzed. Afterwards 591 were excluded and 225 selected for posterior reading.

Discussion/ Conclusion: Cognitive impairment in Huntington's disease can manifest 10 years prior to motor symptoms' onset, usually with a progressive course. Brain MRI studies have disclosed that striatum atrophy occurs in an earlier phase of the disease, preceding motor symptoms in several years. Further evidence suggests involvement of subcortical frontal structure and occipital atrophy. The existing literature reveals several factors are involved in cognitive phenotype, highlighting cognitive reserve, motor subtype, antipsychotic use and biological and genetic factors such as BDNF, lipoproteins, acute-phase proteins, IGF1, MAO-A, COMT, 4p16.3B haplotype and MicroRNAs, with contradictory results about PKA activity in the hippocampus.

Key-words: Huntington's disease, cognitive impairment, functional magnetic ressonance, BDNF, lipoproteins, acute-phase proteins, IGF-1, catecholamines regulating enzymes, microRNAs, PKA.

Lista de siglas e abreviaturas:

- A2AR – recetor adenosina A2A
- ADN – ácido desoxirribonucleico
- AMPA – α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato
- ARN – ácido ribonucleico
- BHE – barreira hemato-encefálica
- BM – biologia molecular
- BZD – benzodiazepinas
- cAMP – adenosina monofosfato cíclica
- CAG – citosina-adenina-guanina
- COMT – catecol-o-metil transferase
- D1R e D2R – recetores da dopamina 1 e 2
- DA – doença de Alzheimer
- DH – doença de Huntington
- DP – doença de Parkinson
- DTI – *diffusion tensor imaging*
- DWI – *diffusion weighted imaging*
- EEG – eletroencefalograma
- fRMN – ressonância magnética nuclear funcional
- GPe – globo pálido externo
- GPi – globo pálido interno
- HC – hormona do crescimento
- HDAC – histona desacetilases
- HDL – lipoproteínas de elevada densidade
- HTT – huntingtina
- IL – 6 – interleucina 6
- IMC – índice de massa corporal
- LCR – líquido cefalo-raquidiano
- LDL – lipoproteínas de baixa densidade
- LSD1 – Desmetilase específica de lisina 1A
- MAO-A – monoamino oxidase A
- mARN – ácido ribonucleico mensageiro
- mHTT – huntingtina mutada
- miR – MicroARN
- MMSE – *mini mental state examination*
- NAA – n-acetil-aspartato
- NMDA – ácido N-metil-D-aspartato
- PE – potencial evocado
- PET – tomografia por emissão de positrões
- PKA – proteína cinase A
- QI – quociente de inteligência
- RMN – ressonância magnética nuclear
- SMDT – *symbol digit modality test*
- SNC – sistema nervoso central
- TBM – *tensor based morphometry*

Índice

Lista de siglas e abreviaturas:	5
Introdução.....	7
Definição e clínica	7
Perspetiva histórica e Epidemiologia	8
Genética	8
Métodos e Resultados	9
Discussão	10
A. Deterioração cognitiva	10
A.1 Capacidade funcional total	10
A.2 Reserva cognitiva	11
A.3 Atenção, memória e fluência verbal.....	11
A.3.1 Atenção.....	11
A.3.2 Memória.....	12
A.3.3 Fluência verbal.....	13
Modelos animais	14
Ratinhos R6/2 com diferentes repetições CAG.....	14
Atividade PKA cerebral nos modelos R6/1 e HdhQ7/Q111	15
YAC128.....	16
Modelo 51CAG-HD	16
Imagiologia.....	16
Factores biológicos e genéticos influenciadores da deterioração cognitiva na DH	19
BDNF - Brain-derived neurotrophic factor	19
Lipoproteínas	20
Hormona de crescimento, IGF1 e Insulina:.....	21
Proteínas de fase aguda e as consequências do uso dos antipsicóticos na DH....	22
Atividade GSK-3	23
MicroRNAs	24
Polimorfismos em genes de enzimas reguladores de catecolaminas.....	25
Conclusão	27
Bibliografia	29

Introdução

Definição e clínica

A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa de transmissão autossômica dominante que resulta de uma repetição instável citosina-adenina-guanina (CAG) no gene da huntingtina (HTT) localizado no cromossoma 4.^[1] Este gene é expresso de forma ubiquitária, sendo os neurónios espinais médios do estriado os alvos preferenciais de deposição da HTT mutada (mHTT).^[2, 3] O diagnóstico é efectuado na presença de sintomas motores inequívocos,^[4] em conjunto com um teste genético positivo e/ou história familiar de DH confirmada.^[4, 5] Clinicamente a doença caracteriza-se por uma tríade de sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos, apresentando um curso invariavelmente fatal.^[6, 7] Os sintomas motores surgem em média pelos 35-40 anos,^[7] sendo a coreia a apresentação mais frequente, podendo ainda surgir distonia, parkinsonismo, ataxia ou sinais piramidais. A nível comportamental são frequentes a síndrome depressiva, apatia, ansiedade e irritabilidade, alterações que podem preceder a sintomatologia motora.^[8] Alguns doentes apresentam ainda sintomatologia psicótica ou obsessivo-compulsiva, doença bipolar, alterações da libido e personalidade.^[9] Em termos cognitivos, a deterioração é considerada uma demência subcortical^[4, 10] caracterizando-se inicialmente por redução da velocidade de processamento psicomotor,^[4, 11, 12] atingimento da memória de curto prazo, fluência verbal, atenção e posteriormente, das funções executivas, orientação visuoespacial e em estadios mais avançados também do pensamento abstrato.^[11] Vários estudos sugerem que os défices cognitivos têm potencial para deteção precoce da DH naqueles com risco genético.^[9] No entanto, a idade com que surgem os primeiros défices cognitivos, o padrão de atingimento das diferentes funções, assim como a sua velocidade de progressão, apresenta uma variabilidade individual significativa.^[13]

Nos últimos anos, vários estudos histopatológicos demonstraram que os neurónios espinais médios ácido gama-aminobutúrico gabaérgicos, que correspondem a aproximadamente 95% de todos os neurónios do estriado, são seletivamente atingidos nos estadios precoces da doença.^[2] Estudos estruturais por ressonância magnética nuclear (RMN), mostram atrofia marcada, inicialmente com atingimento do estriado e feixes estriato-corticais, e numa fase mais avançada atrofia global.^[2, 14] Diferentes autores têm estudado quais os factores que podem influenciar o padrão de atingimento das funções superiores na DH. A utilização de antipsicóticos e fatores biológicos como

lipoproteínas e *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), parecem estar envolvidos neste complexo processo.

Perspetiva histórica e Epidemiologia

A primeira descrição da doença de Huntington foi feita por CO Waters em 1842 que descreveu num grupo de indivíduos nova-iorquinos um estado de “ações espasmódicas de todos ou quase todos os músculos voluntários com movimentos mais ou menos irregulares das extremidades, face e tronco”. Em 1860 Lund reconheceu esta síndrome como uma “doença motora hereditária e progressiva, com demência em alguns doentes”,^[4] e finalmente em 1872 George Huntington publicou um artigo no qual descrevia famílias com esta constelação de sintomas, em Long Island, acrescentando que tinha início na idade adulta e que os doentes apresentavam tendência para insanidade e suicídio. ^[11]

Em 2012 Pringsheim, T. et al ^[15] efetuaram uma meta-análise de 485 artigos com o objetivo de determinar a prevalência da DH. Estimaram uma prevalência de aproximadamente 5,70 em cada 100000 indivíduos nos EUA, Europa e Austrália, sendo mais baixa na Ásia, com um valor de 0,40 por 100000. ^[15]

Genética

O gene da HTT localiza-se no cromossoma 4, posição 4p16.3, e contém uma sequência de tripletos CAG, uma expansão desta sequência resulta num ganho tóxico de função da proteína codificada que causa disfunção e morte celular.^[16] A presença de 40 ou mais repetições confere o diagnóstico de DH; 36-39 repetições resultam numa penetrância reduzida, podendo não ter expressão patológica ou apresentar uma idade de início mais tardio; 27-35 repetições são consideradas intermédias e compreende-se não terem consequências fenotípicas. ^[17, 18] No entanto, este último alelo intermédio é instável, comportando um risco de expansão para um intervalo de CAGⁿ causador de doença quando transmitido à descendência. ^[17, 19] O comprimento da expansão, definido pelo número de repetições, é um fator determinante para estimar a idade de início da doença. ^[20, 21] É conhecida a relação inversa entre a idade de início e o número de repetições, ^[19, 22, 23] existindo algumas fórmulas* para estimar a carga genética da doença.^[13] No entanto, esta relação não é linear e estes dois fatores são apenas responsáveis por 50-70% da variabilidade da idade ao diagnóstico. ^[2]

* $DB = (CAGn - 35.5) \times idade$, na qual DB significa “*disease burden*” e CAGn o número de repetições trinucleotídicas.

Métodos e Resultados

Para a realização da revisão bibliográfica, foi utilizada a base de dados da Pubmed®, efetuando 2 pesquisas avançadas, com as seguintes palavras-chave: “cognition in Huntington’s disease” e “cognitive impairment in Huntington’s disease”. Os resultados foram filtrados de acordo com os seguintes parâmetros:

- línguas inglesa e portuguesa
- artigos originais e de revisão
- publicados entre 1995 e 2017

Foram identificados 816 artigos, tendo sido efectuada uma leitura do resumo de todos. Após esta leitura inicial foram excluídos os artigos que diziam respeito a tratamento (174 artigos), escalas de avaliação de doentes e/ou otimização de ensaios clínicos (93 artigos), que abordavam a cognição e/ou neurodegeneração noutras doenças neurodegenerativas ou eram específicos para DH-like, DH juvenil e DH de início tardio (159 artigos), aqueles relacionados com as componentes motora ou psiquiátrica da doença de Huntington (94 artigos) e os que apesar de relacionados com DH não abordavam a cognição especificamente (34 artigos). Destes, excluíram-se ainda aqueles publicados em revistas com FI < 2 (37 artigos).

Foram assim incluídos 225 artigos para análise subsequente, tendo sido organizados por revista e ordenados por data de publicação.

Discussão

A. Deterioração cognitiva

O atingimento das funções superiores é um aspeto bem reconhecido na DH. Nos últimos anos, tem sido confirmado em vários estudos que estes défices podem preceder o aparecimento dos sintomas motores e o diagnóstico formal da doença.^[24] De facto, portadores assintomáticos podem apresentar défices cognitivos até 10 anos antes do diagnóstico,^[25] sendo possível detetar alterações cerebrais volumétricas e funcionais até 20 anos antes.^[19] Stout JC, e colaboradores^[5] testaram o desempenho cognitivo de 738 portadores e 168 controlos. Verificaram que os défices cognitivos não só precederam como foram independentes dos sintomas motores, com resultados mais consistentes para os indivíduos que se encontravam mais perto do diagnóstico (a menos de 9 anos do diagnóstico).^[5] Neste grupo de indivíduos, foi ainda encontrada evidência imagiológica de neurodegeneração e alterações motoras subtis.^[26] As funções mais atingidas nesta fase prodrómica foram a integração visuomotora, velocidade psicomotora, funções executiva e reconhecimento de expressões faciais negativas, estando estas significativamente associadas a atrofia do giro do cíngulo.^[27] Por outro lado, Beste C. e colaboradores^[28] apresentaram resultados interessantes ao encontrarem que os doentes apresentavam melhores resultados em testes de memória sensorial auditiva e reorientação da atenção do que os portadores, concluindo que algumas funções cognitivas podem melhorar nestes doentes.

A.1 Capacidade funcional total

Um estudo por Nehl, C., et al.,^[29] sugeriu que na DH, o desempenho em tarefas cognitivas pode contribuir para a variedade da capacidade funcional total (CFT), escala que avalia o grau de dependência dos doentes. Neste trabalho, a CFT mostrou-se relacionada com a atenção, memória de trabalho e velocidade de leitura, de uma forma independente da gravidade dos sintomas motores.

O COHORT, estudo observacional da DH, recolheu dados de genótipo e fenótipo de 2636 doentes e familiares durante 5 anos.^[1] Dorsey, E.R., et al.,^[1] utilizaram esta base de dados para avaliar a cognição (através da fluência verbal, SDMT, interferência Stroop e MMSE) e a capacidade funcional (usando a CFT e score funcional) e concluíram que ambas agravaram com o tempo.^[1] Beglinger, L.J., et al.,^[30] procuraram compreender quais os itens da CFT e da escala de avaliação funcional (EAF) foram mais precocemente atingidos em portadores assintomáticos. Encontraram a perda de

capacidade de trabalho e incapacidade de lidar com as finanças como primeiros itens atingidos, seguindo-se a incapacidade de conduzir com segurança, supervisionar crianças e fazer voluntariado.

A.2 Reserva cognitiva

A reserva cognitiva refere-se à capacidade individual de compensar a neurodegeneração.^[31] Para avaliar a reserva cognitiva na DH Bonner-Jackson, A., et al.,^[32] conduziram um estudo em portadores assintomáticos, cuja reserva cognitiva foi estimada de acordo com o nível intelectual premórbido, tipo de ocupação e anos de educação. Concluíram que os portadores mais perto do diagnóstico que tinham maior reserva cognitiva apresentaram uma diminuição mais lenta do desempenho de funções executivas no *Trail Making Test - B* e menor taxa atrofia do caudado e putamen. Papoutsis, M., et al.,^[2] realizaram uma revisão sobre a associação entre desempenho em provas cognitivas e neurodegeneração avaliadas através de medidas de volume cerebral, escolaridade, QI premórbido, conquistas profissionais, entre outros. Nesta revisão, os autores concluíram que indivíduos com nível de escolaridade mais elevado mostraram maior resistência à neurodegeneração, como expresso pelo início mais tardio da sintomatologia ou por um grau de deterioração cognitiva equivalente, mas para um maior grau de atrofia cerebral, independentemente do *disease burden*[†].^[2] Desta forma, parece existir um efeito positivo da reserva cognitiva no desempenho, particularmente para os portadores que se encontram mais perto do diagnóstico,^[31] com menor taxa de atrofia cerebral e ausência de deterioração em pelo menos 1 prova cognitiva ao longo de 6 anos.^[2]

A.3 Atenção, memória e fluência verbal

Défices em capacidades como memória, atenção e fluência verbal podem ser observados em doentes e portadores assintomáticos.^[33]

A.3.1 Atenção

Diversos autores têm estudado o envolvimento da atenção na DH. Hart et al.,^[34] utilizaram o Sustained Attention to Response Task (SART - uma prova de avaliação da atenção) em conjunto com o P300 (um potencial evocado (PE) que se acredita traduzir um substrato electrofisiológico dos processos inibitórios e de atenção) para investigar atenção em doentes e portadores assintomáticos. Neste estudo demonstraram que os

[†] DB = (CAGn – 35.5) × idade, na qual DB significa “disease burden” e CAGn o número de repetições trinucleotídicas.

doentes apresentavam maior número global de erros nas provas efectuadas sendo o défice de atenção mais evidente na incapacidade para retomar diretamente os requisitos da tarefa após a ocorrência de um erro, quando comparados aos portadores assintomáticos e controlos.^[34] De acordo com os autores, os doentes apresentaram um aumento do tempo de resposta no SART e da latência de P300, enquanto nos portadores assintomáticos foi apenas evidente um aumento do seu tempo de reação imediatamente antes de evitarem um possível erro no SART.^[34] Os autores sugeriram que este aumento do tempo de reação ao estímulo pode representar lentificação cognitiva, mais provável no caso dos doentes, ou um mecanismo compensatório na forma de “speed-accuracy trade-off” no grupo dos portadores, especialmente naqueles com menor défice cognitivo, pois ao demorarem mais tempo cometeram menos erros.^[34] Peretti, C.S., et al.,^[35] conduziram um outro estudo de atenção na DH, com base na premissa de que alterações no circuito frontal subcortical podem conduzir a uma alteração da atenção endógena (rede anterior) com relativa preservação da atenção exógena (rede posterior). Investigaram o atingimento destes 2 componentes da atenção em doentes, portadores assintomáticos e controlos saudáveis, tendo encontrado défices no componente endógeno da atenção, mas não no exógeno, tanto nos presintomáticos como sintomáticos.^[35]

A.3.2 Memória

Num trabalho recente, El Haj, Caillaud et al.,^[36] sugeriram que na DH ocorre uma perturbação nos mecanismos de integração responsáveis pela combinação de diferentes características contextuais em representações episódicas complexas, traduzindo atingimento da memória episódica nesta doença. De acordo com Fine et al.,^[37] os défices de memória de fonte na DH surgem na sequência de alterações no circuito frontoestriado, achados que foram replicados por Durbin, K.A., et al.^[38] Wolf, et al.,^[39] conduziu um estudo com fRMN na DH que confirmou o envolvimento do córtex prefrontal dorsolateral (AB 9, AB 10 e AB 46)[‡] em processos de controlo da memória de fonte, reforçando a importância deste lobo nos mecanismos da memória episódica. Hahn-Barma, V., et al.,^[40] apresentaram um estudo com 91 portadores assintomáticos a quem efectuaram uma avaliação da memória utilizando a escala de memória de Wechsler (WMS). Demonstraram que neste grupo ocorria um atraso na memória evocada, retenção visual e associação de pares, assim como piores resultados no teste de

[‡] AB – áreas de Brodmann

aprendizagem verbal da Califórnia (CVLT), que permite avaliações tanto quantitativas como qualitativas da memória. Maki, P.M., et al.,^[41] descreveram um grupo de doentes com défices na memória explícita de reconhecimento e na memória de fonte. Rich, J.B., et al.,^[42] atribuíram os défices de memória presentes em portadores assintomáticos a reduções nos recetores da dopamina (rD1 e rD2) e DAT (transportadores da DA) que surgem após a perda dos neurónios espinais médios.

A.3.3 Fluência verbal

A linguagem para além de se encontrar representada nas conhecidas áreas corticais e vias associativas, envolve também áreas de substância cinzenta subcortical como o estriado.^[43] Numa metanálise por Henry, J.D., et al.,^[44] foram analisados 30 estudos de fluência verbal na DH, descrevendo que tanto em portadores como em doentes, os 2 tipos de fluência verbal (fonémica e semântica) estão atingidos de forma semelhante, embora com uma tendência a maior atingimento da semântica nos presintomáticos. No entanto, Larsson, M.U., et al.,^[43] encontrou que portadores, quando comparados com controlos, produziram menos palavras e demoravam mais tempo a produzi-las nas provas de fluência fonémica mas não nas de fluência semântica. Encontrando-se a fluência fonémica preferencialmente na dependência do lobo frontal e a semântica do lobo temporal,^[44] compreende-se o atingimento precoce da primeira, uma vez que os circuitos frontoestriados são precocemente atingidos na DH. Resultados semelhantes foram apresentados por Robins Wahlin, T.B., et al.,^[45] que acrescentaram ainda que a fluência não verbal se encontrava também alterada nos portadores, mais cedo do que as fluências fonémica e semântica. No entanto, os autores reconheceram a maior dificuldade e complexidade da tarefa não verbal, dado requerer não só imaginação, como funções visuoespaciais e motoras preservadas.^[45]

É muito importante avaliar o estado motor dos doentes antes da interpretação dos seus desempenhos em provas de função cognitiva, pois efetivamente, estas componentes podem influenciar os resultados.^[46] O teste de substituição de símbolos por dígitos (DSST) depende do controlo motor fino envolvido na escrita e o teste Stroop, amplamente usado, pode ser influenciado por dificuldades motoras mais subtis, como a alteração dos movimentos oculares.^[33] Hart, E.P., et al.,^[47] utilizaram dados do REGISTRY, para investigar a influência do subtipo motor nas provas de função

cognitiva. Analisaram os dados de 538 doentes classificados como tendo um fenótipo predominantemente coreico e 422 acinético-rígido e concluíram que o subtipo motor contribuiu significativamente para a CFT e para resultados em 5 provas cognitivas^[47]. Aqueles com um fenótipo predominantemente coreico obtiveram melhores resultados em todas as provas, concluindo os autores que o fenótipo motor pode ser considerado um preditor independente da função cognitiva e da CFT^[47], em consenso com os resultados anteriormente apresentados por Reedeker, N., et al., (2010) ^[48].

Modelos animais

Existem diversos modelos animais da DH, tendo-se neste trabalho optado pelo estudo dos R6/2, R6/1, HdhQ7/Q111, YAC128 e 51CAG-HD. De uma forma geral, de todos os estudos analisados, foi possível inferir que o enriquecimento ambiental, na forma de aumento das atividades mental e física atrasou o início da sintomatologia e diminuiu a taxa da atrofia cortical. ^[49-51]

Ratinhos R6/2 com diferentes repetições CAG

A expansão das repetições CAG é herdada de forma instável, tanto em doentes como em modelos animais, sendo que a variação somática do número de repetições afecta tanto a idade ao diagnóstico como a gravidade clínica. ^[17] Muitos modelos animais têm, por comparação com humanos, repetições CAG muito mais longas, tipicamente no intervalo 110-250. O modelo de Kaplan explica que como a semivida dos ratinhos é de aproximadamente 2 anos, para estes modelos poderem reproduzir com acuidade o fenótipo da DH, as expansões precisam de atingir um limiar de pelo menos 115 CAGs antes que clínica seja observável, e repetições menores seriam insuficientes para que este limiar fosse atingido e se conseguisse um modelo útil. Sawiak, S.J. et al.,^[52] investigou as consequências estruturais e bioquímicas de repetições mais longas, comparando ratinhos R6/2 com 250 vs R6/2 com 350 repetições, focando o estudo na avaliação da atrofia progressiva que caracteriza a DH. Para tal, utilizaram in vivo, espectroscopia por RMN e morfometria baseada em tensores (MBT) e verificaram que ambos os grupos tinham aumento das dimensões dos ventrículos e redução do volume do estriado quando comparado com controlos (sem diferenças relativamente ao género) e que às 12-15 semanas de vida, os ratinhos já apresentavam reduções generalizadas do volume cortical, especialmente de substância cinzenta. ^[52] No entanto, os R6/2-250 tinham maior atrofia do que os R6/2-350, com envolvimento preferencial do putamen,

caudado e substância negra (SN). Pelas 30-33 semanas a atrofia do cérebro dos R6/2-350 repetições já era difusa e substancial, no entanto a taxa de atrofia foi muito mais lenta e nunca atingiu a gravidade dos R6/2-250^[52]. Com este estudo os autores concluíram que a relação maior nº de repetições-fenótipo mais grave não era linear e que para CAGⁿ onde n>200, o fenótipo foi menos grave, sugerindo que existe um valor de ⁿ a partir do qual a relação é inversa. ^[52]

Atividade PKA cerebral nos modelos R6/1 e HdhQ7/Q111

Tyebji, S., et al.,^[53] investigaram a atividade hipocámpica da fosfocinase A (PKA), dependente de cAMP, e o seu papel nas funções de reconhecimento e memória espacial, nos modelos animais de DH R6/1 e HdhQ7/Q111. No cérebro, os recetores de dopamina e adenosina são moduladores importantes da atividade da PKA, estando o recetor da dopamina D1 (rD1) e o recetor de adenosina A2A (rA2A) positivamente acoplados à atividade de Adenil-ciclase (AC) pelas proteínas G_s (ligam os nucleotídeos GDP e GTP) promovendo assim formação de cAMP e ativação da PKA.^[53] A potenciação de longa duração (LTP) no hipocampo é uma das formas mais reconhecidas de plasticidade sináptica e está na base dos processos de aprendizagem e memória. ^[54] A ativação dos rD1 modula a potenciação de longa duração (LTP) e o armazenamento de longo prazo no hipocampo, enquanto a sua inativação genética prejudica a aprendizagem espacial e associativa. No mesmo estudo, Tyebji, S., et al., demonstraram que a inibição farmacológica do rA2A agravou a LTP e que a eliminação genética do rA2A prejudicou a transmissão sináptica induzida por BDNF. No entanto também a sua sobreativação conduziu a défices no desempenho de atividades que envolviam memória de trabalho e de reconhecimento espacial, concluindo-se pela importância da regulação adequada da sinalização por rA2A para manutenção de LTP e memória, preservando a função cognitiva hipocampo-dependente.^[53] Giralt, A., et al.,^[55] demonstraram que a disfunção cognitiva nos ratinhos R6 estava correlacionada com o aumento da atividade PKA no hipocampo e que o tratamento crónico de ratinhos WT com rolipram (um inibidor da fosfodiesterase4 – PDE4 – que aumenta a atividade de PKA) resultou em défices de memória semelhantes aos observados no modelo R6. No entanto, os mesmos autores reportaram resultados contraditórios num segundo estudo, no qual a atividade de PKA no hipocampo não estava alterada na presença de mHTT, tendo a papaverina (um inibidor da fosfodiesterase10 – PDE10) melhorado o reconhecimento de objectos e

a memória espacial no modelo R6/1, atribuindo estes resultados contraditórios às diferentes localizações de PDE4 e PDE10 no hipocampo. ^[56]

YAC128

Este modelo expressa um gene da mHTT humano, com 128 repetições CAG no domínio polyQ, e procura traduzir as disfunções motora, cognitiva e neuropatológica observadas na DH. ^[57, 58] Van Raamsdonk, J.M., et al., ^[59] demonstraram que défices na aprendizagem, memória e mudança de estratégia precederam os sintomas motores e agravaram com a idade. Simpson, J.M., et al., ^[60] também utilizaram este modelo tendo encontrado uma diminuição na proliferação celular no hipocampo relacionada com a idade, com uma redução dramática no nº de neurónios imaturos, contribuindo para redução da neurogénese hipocámpica.

Modelo 51CAG-HD

Modelo criado por Horsten et al., com um alelo com 51 repetições CAG e que expressa 727 aminoácidos do gene da HTT, correspondendo a 22% do comprimento total. ^[61, 62] Num estudo por Fink, K.D., et al., ^[61] ratinhos com 9 meses homozigóticos mostraram défices cognitivos relativamente aos WT, e estes surgiram antes dos sintomas motores. Demonstraram ainda que atrofia do estriado, aumento das dimensões dos ventrículos e perda neuronal no córtex e estriado, como se verifica em humanos. ^[61]

Imagiologia

Na DH ocorre atrofia preferencial do núcleo caudado existindo também atingimento das restantes estruturas cerebrais, nomeadamente SN, globo pálido externo (GPe) e globo pálido interno (GPi), núcleo subtalâmico (STN), amígdala, tálamo, hipotálamo substância branca e córtex. ^[63] Singh-Bains, M.K., et al., ^[64] detalharam uma extrema vulnerabilidade do GPe, ao descreverem uma atrofia global (54%) e redução do número de neurónios palidais (60%). Por oposição, o GPi pareceu ser menos vulnerável com menor atrofia global (38%) e menor perda neuronal (22%). Para além disto, os autores descreveram pela primeira vez o atingimento do pálido ventral (VP) na DH, com marcada perda neuronal (48%) e atrofia global (31%) e concluíram ainda uma relação entre atrofia VP/GPe e dificuldades cognitivas, através da observação duma associação entre maior grau de atrofia e piores scores no MMSE. ^[64]

Diferentes autores têm demonstrado a existência de atrofia a nível do cerebelo, córtex occipital, parietal, temporal, motor primário, cíngulo e pré-frontal [63] com maior atingimento dos neurónios das camadas corticais III, V e VI. [63, 65] No que diz respeito à conectividade, estando o putamen primariamente ligado aos córtex sensorial e motor, o caudado ao frontal e parietal e o nucleus accumbens a estruturas límbicas (amígdala, hipocampo) bem como ao córtex prefrontal ventromedial; o atingimento destas vias constitui o substrato anatómico para a constelação de sintomas motores, cognitivos e comportamentais resultarem de disfunção do estriado. [66, 67]

Métodos de imagiologia cerebral funcional, como a RMN funcional (fRMN), têm demonstrado alterações específicas na função cortical prefrontal durante o desempenho de tarefas cognitivas em pré-sintomáticos e sintomáticos. [14, 23, 68] Em particular, Paulsen et al., [69] e Wolf, R.C., et al., [70] reportaram um aumento de activação de regiões prefrontais em portadores assintomáticos durante tarefas cognitivas, apesar de não apresentarem atrofia do estriado, interpretado pelos autores como uma tentativa de manter o desempenho cognitivo ao recrutar regiões corticais. No estudo de Thiruvady, D.R., et al., [71] com fRMN, os doentes recrutaram mais áreas corticais do que controlos para realizar a prova visual de Simon[§] demonstrado por uma activação significativamente maior a nível do giro do cíngulo anterior bilateralmente, córtex premotor dorsal direito, giro frontal inferior, giro frontal médio esquerdo e lóbulo parietal superior esquerdo. [71] Poudel, G.R., et al., [72] encontraram diminuição da sincronia na via dorsal da atenção e dessincronia entre o putamen e regiões de controlo executivo em doentes, com aumentos compensatórios no córtex frontoparietal. Verificaram ainda que estas alterações estavam relacionadas com a gravidade da doença. [72] No grupo dos presintomáticos encontraram redução da sincronia nas áreas sensoriomotora e de atenção dorsal. [72] Harrington, D.L., et al., [73] descreveu uma hiperactivação bilateral do córtex temporal superior em presintomáticos a mais de uma década do diagnóstico, mas não naqueles mais perto do diagnóstico, sugerindo que o último grupo apresentava maior atrofia e por esse motivo não conseguiam efetuar compensação. Avaliaram ainda a atenção e velocidade de processamento de informação e encontraram uma associação com a espessura dos córtex motor (giro precentral) e sensorial (giro poscentral) e volume de putamen bilateralmente. [73]

[§] choice reaction time task where there is dimensional overlap between the irrelevant stimulus and the response.

Tabrizi, S.J., et al. [74] demonstraram que em doentes em fases iniciais, os volumes de substância cinzenta cortical, caudado, putamen e ventrículos foram preditores significativos de declínio da capacidade funcional total. Os autores avaliaram alterações longitudinais em medidas imagiológicas, motoras e cognitivas em dois grupos de portadores assintomáticos: aqueles mais perto do diagnóstico e os mais longe do diagnóstico. Apesar de perda estriatal e de substância branca, notaram pouca evidência de declínio funcional significativo no grupo a maior distância do diagnóstico, já no outro grupo detetaram um agravamento progressivo em provas cognitivas que acompanhou a perda estrutural cerebral ao longo dos 36 meses de observação. [74] Através do uso da RMN, Minkova, L., et al. [75] examinaram a covariância estrutural nos volumes de substância cinzenta nas redes motora, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva e afetivo-social de 99 doentes, 106 présintomáticos e 108 controlos. Este estudo, com morfometria em voxel, revelou reduções consistentes no volume da substância cinzenta não só no estriado, mas também noutras áreas corticais e subcorticais. [75]

A perda de volume da substância branca a nível frontal foi inicialmente demonstrada em doentes e mais tarde em portadores. Apesar da diminuição do volume da substância branca se correlacionar com a progressão da doença, a caracterização das alterações microestruturais pode ser útil para compreender as manifestações clínicas da DH, principalmente no córtex prefrontal, devido às conexões com os gânglios da base. [14, 76] Neste sentido, Matsui, J.T., et al. [77] com o objetivo de quantificar as propriedades de difusão nos feixes de substância branca prefrontais na DH prodrómica, utilizou dados imagiológicos e neuropsicológicos do PREDICT-HD sobre portadores assintomáticos e controlos. Dividiu os doentes em 3 grupos (baixo, médio e alto) pelo *CAG-age product* (*CAP*), e, através da sequência de difusão, analisaram os feixes de substância branca do corpo caloso prefrontal (CCPF), tálamo anterior (TA), fascículo fronto-occipital inferior (FFOI) e fascículo unciforme (FU). Encontraram diferenças significativas nas propriedades da substância branca dos 4 feixes estudados para o alto grupo quando comparado a controlos, e para o CCPF e FFOI no grupo médio, demonstrando ainda que estas alterações estavam associadas a alterações de funções executivas. [77]

Na DH, a atrofia do lobo occipital foi identificada como uma consequência precoce da neurodegeneração. [78] O sistema visual é um sistema complexo, constituído por 2 vias: uma via ventral com projeções do córtex visual para o lobo temporal inferior

(processamento de cor e discriminação de formas e objectos) e uma dorsal, com projecções para o lobo parietal (processamento da informação espacial e alcance motor visualmente guiado).^[79] Vários estudos de imagem detetaram atrofia do córtex occipital tanto em portadores assintomáticos como em doentes.^[79] Johnson, E.B., et al.,^[78] avaliou o desempenho em testes cognitivos com componente visual e espessura do córtex occipital. Avaliaram a espessura cortical de 4 regiões occipitais (pericalcarino, cuneus, giro lingual e córtex occipital lateral) de controlos, portadores assintomáticos e doentes e encontraram associações estatisticamente significativas em 5 das 6 provas cognitivas, entre desempenho e espessura occipital média, com menor espessura associada a pior desempenho. As associações mantiveram-se significativas após correção para fatores como volume de caudado e *disease burden*. Nenhuma associação significativa foi encontrada com a prova Paced Tapping e, sendo esta um teste motor preditor da progressão da DH, a ausência de associações significativas sugere que o impacto da espessura occipital em tarefas cognitivas é específico da deterioração cognitiva visual e não da progressão geral da doença.^[78] Também Labuschagne, I., et al.,^[80] conduziu um estudo sobre as associações entre espessura cortical do lobo occipital e vários testes cognitivos utilizando dados do estudo TRACK-HD e demonstrou associações regionalmente específicas entre redução da espessura cortical e défices de desempenho, mais marcados nas regiões occipitolateral e lingual sem evidência de envolvimento do cuneus, reforçando a associação entre desempenho visuoespacial e disfunção cerebral posterior na DH.

Factores biológicos e genéticos influenciadores da deterioração cognitiva na DH

BDNF - Brain-derived neurotrophic factor

As neurotrofinas são uma família de proteínas essenciais para o desenvolvimento, diferenciação e sobrevivência de neurónios. O BDNF é um dos membros deste grupo e o mais difusamente distribuído no SNC estando envolvido na regulação do crescimento axonal e dendrítico, modulação da libertação de neurotransmissores e potenciação de longa duração (LTP), sendo considerado um regulador major da plasticidade sináptica.^[81] Na DH, a mHTT diminui a atividade transcripcional do gene do BDNF, diminuindo a síntese proteica no córtex, crítica para a sobrevivência de neurónios do estriado, especialmente os encefalinérgicos.^[82] Baixos níveis séricos de BDNF têm sido descritos na DH em comparação com controlos^[83] associados a repetições CAG mais

longas e a fenótipo mais severo, estando já diminuídos em presintomáticos com alterações cerebrais degenerativas precoces^{[84] [85]}. Fitzpatrick, C.J., et al.^[86] estudaram o papel de BDNF enquanto regulador da aprendizagem e memória, em modelos animais R6/1 avaliando a influência dos níveis deste e da mHTT nas alterações cognitivas. Identificaram défices na aprendizagem processual e discriminativa nos ratinhos R6/1:BDNF+/- (ratinhos R6/1 com níveis menores de BDNF), traduzindo pior desempenho nas provas cognitivas comparando aos R6/1, sugerindo que, como demonstrado para os défices motores^[87], os défices cognitivos causados pela mHTT possam ser modulados pelos níveis de BDNF, sendo assim este considerado um regulador chave dos défices cognitivos na DH.^[86, 88]

Lipoproteínas

As lipoproteínas de alta-densidade (HDL) são um grupo heterogéneo de várias proteínas e lípidos com um espectro alargado de funções, anti-oxidante, anti-inflamatório, pro-endotelial, antitrombótico e modulador da função imune.^[89] Provas cumulativas sugerem um papel benéfico do HDL a nível do SNC, particularmente nas funções cognitivas, sobre condições normais e patológicas.^[89] O colesterol, enquanto componente major das membranas celulares eucarióticas, contribui para a regulação da permeabilidade iónica, forma celular, interação celular e sinalização transmembranar.^[90] A membrana plasmática contém nano-domínios que são enriquecidos em colesterol, chamados 'lipid rafts'. Em neurónios, estes rafts membranares têm sido detectados nas sinapses, onde se pensa contribuírem para funções pré e pós-sinápticas.^[91] O cérebro contém 23% de todo o colesterol do corpo mas como a BHE previne a entrada de lipoproteínas ricas em colesterol concluiu-se que todo o colesterol no SNC é produzido localmente.^[91] A alta taxa metabólica dos neurónios obriga provavelmente a um turnover constante do colesterol ao longo da vida e deficiências enzimáticas na sua produção são responsáveis por várias doenças hereditárias com defeitos neurológicos e do desenvolvimento.^[91] Nos doentes com DH, o mecanismo pelo qual o metabolismo do colesterol está atingido é provavelmente a inibição dos *sterol regulatory element-binding proteins* (SREBPs) pela mHTT. A redução da biossíntese de colesterol cerebral é representada pelos níveis de 24S-hidroxicolesterol (24-OHC)^[89]. Leoni, V., et al.,^[92] estudaram as alterações nos níveis plasmáticos de 24-OHC relativamente à progressão da DH, nomeadamente a cognição, comparando entre 3 grupos de portadores em fases diferentes da doença e um grupo de controlo. As diferenças inter-grupo para os níveis

de 24-OHC mostraram um gradiente progressivo, com diminuição dos seus valores com a progressão da doença. Leoni, V. and C. Caccia^[93] encontraram uma correlação positiva entre redução dos níveis plasmáticos de 24-OHC e maior grau de atrofia do caudado, sugerindo que a redução do 24-OHC plasmático possa refletir, na DH, a perda neuronal progressiva na substância cinzenta. Efetivamente, para manutenção da homeostasia cerebral o colesterol em excesso é convertido em 24-OHC que atravessa a BHE e entra na circulação. Uma das explicações propostas é que os níveis baixos de 24-OHC na circulação de pacientes com doenças neurodegenerativas possam refletir uma redução no número de neurónios metabolicamente saudáveis das regiões afetadas, ou que o próprio metabolismo do colesterol esteja atingido ^[92, 93]

Hormona de crescimento, IGF1 e Insulina:

Vários estudos animais e *in vitro* indicaram que a IGF1 desempenha um papel neuroprotetor através da estimulação da libertação neuronal de acetilcolina e ativação dos recetores NMDA com estimulação da utilização da glucose e modulação da plasticidade sináptica.^[94] Tanto a hormona de crescimento (HC) como a IGFI atravessam a BHE e os seus recetores estão principalmente concentrados no estriado (núcleos caudado e putamen), córtex frontoparietal e hipocampo. Num estudo por Saleh, N., et al.,^[94] que envolveu doentes com DH seguidos ao longo de 5 anos, a elevação dos níveis plasmáticos de IGFI correlacionaram-se com maior deterioração cognitiva. Paulsen, J.S. et al.^[9] demonstraram que a produção diurna total da HC aumenta com a gravidade da DH e que a secreção desta foi mais irregular em doentes com maior incapacidade motora e funcional. Visto que a IGF-1 controla a secreção de hormona de crescimento por feedback negativo, a resistência ao IGF-1 iria resultar num aumento da HC. Este estudo prospetivo multicêntrico de Saleh, N., et al. ^[94] revelou que os níveis de IGF1 se correlacionaram com o declínio cognitivo tanto em homens como em mulheres, mas apenas nos homens ocorreu uma correlação significativa entre níveis de HC na avaliação inicial e função cognitiva subsequente. A falta de associação significativa em mulheres pode ser atribuída aos níveis mais altos de HC em mulheres saudáveis vs homens saudáveis. ^[94] Estas associações foram independentes de possíveis confundidores como idade, IMC, nível de educação, tratamento com neurolépticos, avaliação ao longo do tempo, e níveis plasmáticos basais de IGFBP3. ^[94] Ainda, os resultados apoiaram também a hipótese de que níveis mais altos de IGFI antecipam um ritmo mais rápido de declínio cognitivo, pois níveis mais elevados deste na baseline

estavam associados a maior deterioração cognitiva ao longo do tempo, independentemente da função cognitiva inicial. ^[94] Por outro lado, além do possível aumento da resistência a IGF1 descrito atrás, um prejuízo na capacidade secretória de insulina, diminuição da sensibilidade à insulina tanto hepática como de tecidos periféricos e um aumento da resistência à insulina têm sido observados na DH. Foi perante esta interrelação IGF1/insulina que Salem, L., et al. ^[95] desenvolveu um estudo coorte multicêntrico prospectivo de doentes com DH, seguidos por 3.5 ± 1.8 anos, com níveis altos na baseline de IGF-1 e insulina. Neste estudo verificou-se que o agravamento de todos os scores cognitivos, exceto interferência Stroop, estavam inversamente associados aos níveis plasmáticos de IGF-1 ao longo do tempo, o que não se verificou para a insulina. Os autores concluíram que os níveis plasmáticos elevados de IGF-1 estavam relacionados com a deterioração cognitiva, mas a insulina não, apesar da homologia estrutural entre IGF-1 e insulina. Consideraram ainda que o controlo dos níveis de insulina pode não ser um alvo terapêutico na DH, mas sim o controlo do IGF1. ^[95]

Proteínas de fase aguda e as consequências do uso dos antipsicóticos na DH

Na DH parece ocorrer um aumento da activação dos sistemas imune inato e adquirido em particular, aumento de TNF e IL-6, citocinas pró inflamatórias. ^[96] Bouwens, J.A., et al.,^[96] estudaram a influência das concentrações séricas da PCR e albumina, enquanto proteínas de fase aguda positiva e negativa, na DH. Por regressão multivariada linear e logística avaliaram a associação entre proteínas de fase aguda, cognição e uso de antipsicóticos. A hipótese proposta por Bouwens, J.A., et al. ^[96] era de que com a progressão da doença, ocorre um aumento da atividade inflamatória com elevação da PCR e diminuição da albumina. Em t1^{**}, portadores assintomáticos sob medicação psicotrópica, apresentaram-se com scores mais altos de apatia, irritabilidade, e depressão e piores resultados em todos os testes cognitivos, comparados a controlos. Relativamente às proteínas de fase aguda, os níveis de PCR dos portadores em t1 não eram significativamente superiores comparando com controlos, já em t2^{††}, os níveis de PCR eram significativamente superiores, detetando-se, portanto, uma tendência significativa para os níveis de PCR aumentarem ao longo do tempo. O nível de albumina dos portadores estava significativamente mais baixo do que dos controlos, tanto em t1 como t2, mas após a correção para potenciais confundidores só os níveis de

^{**} 1ª medição dos biomarcadores neste estudo.

^{††} 2ª medição dos biomarcadores neste estudo, 2 anos depois de t1.

PCR em t2 permaneceram significativamente diferentes entre portadores e controlos. [96] O nível de PCR permaneceu significativamente associado ao score de apatia, teste interferência Stroop e ECog. No entanto, após ajuste adicional para uso de antipsicóticos, todas as associações perderam o seu significado estatístico o que levou os autores a concluir que estas associações podem ser maioritariamente atribuídas ao uso dos antipsicóticos. [96] Quanto ao nível de albumina, este estava independentemente associado a CFT, apatia, score SMDT, scores de Stroop, ECog, MMSE, uso de BZD e de antipsicóticos e também para este, após ajuste para uso de antipsicóticos, todas as associações perderam significado estatístico. [96] Quando compararam doentes que começaram a usar antipsicóticos durante o estudo (iniciadores) com os que não usaram neste período, o nível de PCR dos iniciadores em t1 não era significativamente diferente dos que não usaram, no entanto, quando compararam não utilizadores com aqueles que usaram continuamente os antipsicóticos, com início da terapêutica prévio à entrada no estudo, os últimos tinham níveis significativamente superiores de PCR em ambas medições, assim como, um aumento superior entre as 2 medições. Da mesma forma, níveis de albumina de utilizadores contínuos eram significativamente mais baixos tanto em t1 como t2, mesmo com correção para níveis de albumina em t1. [96] Desta forma, uma forte associação entre o uso de antipsicóticos e uma elevação da resposta de fase aguda na DH foi encontrada.[96]

Atividade GSK-3

As formas N-terminais da mHTT acumulam-se no citoplasma e interagem com várias proteínas, causando perturbação nas vias de sinalização. A glicogénio sintase cinase 3 (GSK-3) é uma serina/treonina cinase, com 2 isoformas GSK-3 α e GSK-3 β , expressa em todos os tecidos, embora com níveis mais elevados no cérebro. [97] Foi demonstrado que na DH a inibição da GSK-3 protege contra a morte celular induzida pela mHTT em modelos animais de invertebrados. De facto, há fosforilação N-terminal serina da GSK-3 documentada no estriado e outras regiões cerebrais de vários modelos de ratinhos com DH que sugerem que a atividade GSK-3 esteja reduzida e, embora não existam dados relativamente ao estriado de cérebros humanos DH postmortem, foram recentemente descritos níveis de GSK-3 β diminuídos no córtex frontal de doentes com DH. Ratinhos transgénicos com expressão prosencefálica duma forma GSK3 dominante negativa mostraram diminuição da atividade da GSK-3 e apoptose neuronal aumentada no

estriado assim como défices motores em tarefas estriado-dependentes, traduzindo um fenótipo DH-like. ^[97]

Ratinhos R6/1 apresentam uma diminuição dramática no nível e atividade da GSK3 no estriado e córtex, isto combinado com o modelo de Fernandez-Nogales, M., et al.,^[97] de ratinhos transgénicos com sobreexpressão condicional de GSK-3, demonstra que a diminuição da GSK-3 contribui para o fenótipo na DH, uma vez que a atrofia cerebral e défices na coordenação motora e aprendizagem nos ratinhos R6/1 são atenuados pela expressão moderada transgénica de GSK-3. Em suma, a diminuição demonstrada por Fernandez-Nogales, M., et al.,^[97] nos níveis totais de GSK-3, aumento de p-GSK-3 nos seus epitopos inibitórios e diminuição da atividade enzimática é uma demonstração sólida de diminuição da atividade enzimática de GSK-3 no cérebro de ratinhos com DH.

MicroRNAs

Os microRNAs são pequenos mRNAs (~22nt) com um papel essencial na regulação da expressão genética e têm sido associados à sobrevivência neuronal e cognição. Efetivamente uma fração significativa de miRNA está presente em níveis elevados no SNC. ^[98] Aproximadamente 200 miRNAs foram identificados, sobre ou subregulados, em doenças neurodegenerativas, como a DH. ^[98] Numa revisão recente, por Hernandez-Rapp, J., S. Rainone, e S.S. Hebert (2017)^[98], procurou-se explorar o papel de 3 mRNAs, nomeadamente, miR-132, miR-124 e miR-34.

- a) miR-132 – é co-expresso com o miR-212 no cromossoma 17 de humanos e 11 de ratinhos. A expressão do primeiro está aumentada no cérebro, particularmente em neurónios saudáveis, enquanto o segundo mais em tipos celulares não neuronais, mas ambos estão severamente reduzidos em cérebros de doentes com DA, DP e DH. ^[98] O promotor miR-132/212 contém vários locais de ligação para fatores de transcrição CREB e REST, ^[98] estes, entre outros fatores influenciados pelo miR-132, foram já implicados nos mecanismos moleculares das funções cognitivas de aprendizagem e memória, incluindo maturação neuronal, formação de sinapses e ramificações dendríticas e axónicas^[99]. Expressão de miR-132 dependente de CREB é rapidamente induzida pela atividade sináptica e vários outros estímulos como ativação farmacológica de neurónios e consumo de cocaína. Inversamente, o REST repressa ativamente a expressão após um AVC isquémico ao recrutar proteínas desacetilase HDAC 1 e 2 e demetilase LSD1 que induzem remodelação epigenética do promotor do miR-132^[98]. A sobreexpressão do mir132 no córtex de ratinhos

induziu dificuldades na memória de reconhecimento de curto prazo associada a uma diminuição da depressão longo prazo e potenciação longo prazo, com os défices na memória espacial a estarem associados a uma densidade espinal maior e níveis mais baixos de proteína MeCP2 (também regulada pelo miR-132), efeitos estes revertidos quando os níveis de miR-132 voltaram aos fisiológicos. [98]

- b) miR-124 - Localiza-se essencialmente no cérebro de mamíferos e deriva de 3 genes: miR-124-1, -2 e -3, localizados nos cromossomas 14, 3 e 2, respetivamente, em ratinhos. Encontra-se subregulado na DA, DP e DH. As funções major associadas a este são a preservação da identidade neuronal e a conservação da plasticidade sináptica que compreende a formação da memória de longo prazo. [98]
- c) miR-34 – em mamíferos a família mir34 compreende 3 membros, nomeadamente a, b e c; o b está aumentado na DH. Um dos principais reguladores da sua expressão é o p53, um regulador chave da apoptose. Embora maioritariamente associado ao cancro, foi reportado estar aumentado na DA e DH. [98]

Polimorfismos em genes de enzimas reguladores de catecolaminas

Vinther-Jensen, T., et al.,^[100] adotaram uma abordagem focada em potenciais modificadores da perturbação cognitiva e sintomas psiquiátricos numa coorte dinamarquesa, de portadores da expansão genética da DH, e demonstraram que o declínio cognitivo e sintomas psiquiátricos são modificados pelos polimorfismos nos genes das monoamina oxidase-A (MAO-A), uma enzima de ligação mitocondrial que metaboliza diferentes aminas, preferencialmente serotonina e norepinefrina e em menor extensão epinefrina e dopamina, e catecol-o-metil transferase (COMT) e pelo haplótipo 4p16.3 B. Neste sentido, investigaram polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e o comprimento de repetições em 11 genes diferentes e regiões promotoras, demonstrando que polimorfismos em 2 genes modulam os sintomas da DH e que o risco de deterioração cognitiva foi modificado por um polimorfismo na região promotora do gene que codifica para a MAO-A e que um haplótipo 4p16.3 B previamente descrito na região promotora do HTT modifica o início motor e a deterioração cognitiva, tendo sobre esta um efeito protetor. [100] Uma perda progressiva de rD2 (em estadios mais tardios também rD1) é encontrado tanto em portadores como em modelos animais, e a perda destes receptores correlaciona-se com desequilíbrio cognitivo e progressão da doença.^[101] Além disto, foi demonstrado que o comprimento das repetições CAG influencia a integridade dos recetores dopaminérgicos no estriado^[102] e que a dopamina

aumenta a toxicidade da mHTT ^[103]. Este paradoxo pode ser explicado pela hipótese que na DH ocorra uma ativação aumentada do sistema dopaminérgico que tem como alvo populações neuronais vulneráveis como neurónios espinhais médios do estriado resultando numa sub-regulação dos rD2 e a longo prazo diminuição do efeito da dopamina para um nível abaixo do normal. ^[100]

Conclusão

A deterioração cognitiva é um sintoma bem reconhecido na DH, condicionado grande incapacidade clínica, podendo surgir até 10 anos antes dos sintomas motores, o que reforça a importância do seu reconhecimento permitindo o aconselhamento genético e futuras intervenções terapêuticas precoces. Nesta revisão, foi evidente que os défices cognitivos mais frequentes são na atenção, memória e fluência verbal, predominantemente a semântica, e que ocorre deterioração progressiva de todas as funções executivas. Apesar da natureza degenerativa da doença, a reserva cognitiva e o enriquecimento ambiental, como demonstrado em estudos observacionais e modelos animais, podem atrasar a progressão dos défices e melhorar a qualidade de vida dos doentes. Verificamos ainda que o estudo imagiológico, é tão importante na DH que pode detetar o início da neurodegeneração até 20 anos antes da idade prevista para o diagnóstico e permite, através de várias ponderações de RMN, identificar diferentes padrões de ativação, enquanto espelho da neurodegeneração, em controlos vs portadores vs doentes, demonstrando o atingimento das funções cognitivas e que, mesmo em portadores assintomáticos as alterações já se estendem além do estriado, a região chave da DH. Paralelamente, os estudos imagiológicos permitiram observar os mecanismos compensatórios que os portadores desenvolvem para compensar défices que já seriam esperados perante a neurodegeneração encontrada e que possivelmente justificam que os sintomas cognitivos só se manifestem 10 anos após as primeiras evidências de atrofia. Relativamente a fatores influenciadores desta deterioração, pudemos retirar as seguintes conclusões: (1) o subtipo motor é um preditor independente da função cognitiva e CFT, de forma que o componente motor deve ser sempre equacionado ao avaliar a cognição, pois muitas provas cognitivas têm um componente motor; (2) o metabolismo do colesterol, presente nas sinapses e importante na neurotransmissão pré e pós-sináptica, está prejudicado através da inibição dos SREBPs pela mHTT (3) níveis de IGF-1 estão aumentados nos doentes e correlacionam-se com maior deterioração cognitiva (4) as proteínas de fase aguda, nomeadamente PCR e albumina, são marcadores do estado inflamatório de baixo grau da DH; (5) resultados contraditórios relativamente à influência da atividade da PKA no hipocampo sobre a cognição (6) os microRNA têm um papel essencial na regulação da expressão genética e estão associados à sobrevivência neuronal e cognição (7) os antipsicóticos, frequentemente prescritos para tratamento sintomático dos sintomas motores, afetam independentemente a cognição na DH; (8) a deterioração cognitiva e sintomas neuropsiquiátricos são modificados pelos

polimorfismos nos genes da MAO-A, COMT e pelo haplótipo 4p16.3B, tendo este último um efeito protetor sobre a deterioração cognitiva, reforçando a influência do sistema dopaminérgico na DH.

Bibliografia

1. Dorsey, E.R., C.A. Beck, K. Darwin, P. Nichols, A.F. Brocht, K.M. Biglan, and I. Shoulson, *Natural history of Huntington disease*. JAMA Neurol, 2013. **70**(12): p. 1520-30.
2. Papoutsis, M., I. Labuschagne, S.J. Tabrizi, and J.C. Stout, *The cognitive burden in Huntington's disease: pathology, phenotype, and mechanisms of compensation*. Mov Disord, 2014. **29**(5): p. 673-83.
3. Delmaire, C., E.M. Dumas, M.A. Sharman, S.J. van den Bogaard, R. Valabregue, C. Jauffret, D. Justo, R. Reilmann, J.C. Stout, D. Craufurd, S.J. Tabrizi, R.A. Roos, A. Durr, and S. Lehericy, *The structural correlates of functional deficits in early huntington's disease*. Hum Brain Mapp, 2013. **34**(9): p. 2141-53.
4. Shannon, K.M., *Huntington's disease - clinical signs, symptoms, presymptomatic diagnosis, and diagnosis*. Handb Clin Neurol, 2011. **100**: p. 3-13.
5. Stout, J.C., J.S. Paulsen, S. Queller, A.C. Solomon, K.B. Whitlock, J.C. Campbell, N. Carlozzi, K. Duff, L.J. Beglinger, D.R. Langbehn, S.A. Johnson, K.M. Biglan, and E.H. Aylward, *Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease*. Neuropsychology, 2011. **25**(1): p. 1-14.
6. Harrington, D.L., J.D. Long, S. Durgerian, L. Mourany, K. Koenig, A. Bonner-Jackson, J.S. Paulsen, and S.M. Rao, *Cross-sectional and longitudinal multimodal structural imaging in prodromal Huntington's disease*. Mov Disord, 2016. **31**(11): p. 1664-1675.
7. Paulsen, J.S. and J.D. Long, *Onset of Huntington's disease: can it be purely cognitive?* Mov Disord, 2014. **29**(11): p. 1342-50.
8. Ha, A.D. and V.S. Fung, *Huntington's disease*. Curr Opin Neurol, 2012. **25**(4): p. 491-8.
9. Paulsen, J.S., *Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2011. **11**(5): p. 474-83.
10. Panegyres, P.K., *The contribution of the study of neurodegenerative disorders to the understanding of human memory*. Qjm, 2004. **97**(9): p. 555-67.
11. Dumas, E.M., S.J. van den Bogaard, H.A. Middelkoop, and R.A. Roos, *A review of cognition in Huntington's disease*. Front Biosci (Schol Ed), 2013. **5**: p. 1-18.
12. Peavy, G.M., M.W. Jacobson, J.L. Goldstein, J.M. Hamilton, A. Kane, A.C. Gamst, S.L. Lessig, J.C. Lee, and J. Corey-Bloom, *Cognitive and functional decline in Huntington's disease: dementia criteria revisited*. Mov Disord, 2010. **25**(9): p. 1163-9.
13. Musso, M., H.J. Westervelt, J.D. Long, E. Morgan, S.P. Woods, M.M. Smith, W. Lu, and J.S. Paulsen, *Intra-individual Variability in Prodromal Huntington Disease and Its Relationship to Genetic Burden*. J Int Neuropsychol Soc, 2015. **21**(1): p. 8-21.
14. Poudel, G.R., J.C. Stout, D.J. Dominguez, L. Salmon, A. Churchyard, P. Chua, N. Georgiou-Karistianis, and G.F. Egan, *White matter connectivity reflects clinical and cognitive status in Huntington's disease*. Neurobiol Dis, 2014. **65**: p. 180-7.
15. Pringsheim, T., K. Wiltshire, L. Day, J. Dykeman, T. Steeves, and N. Jette, *The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis*. Mov Disord, 2012. **27**(9): p. 1083-91.
16. Cowan, C.M. and L.A. Raymond, *Selective neuronal degeneration in Huntington's disease*. Curr Top Dev Biol, 2006. **75**: p. 25-71.
17. Killoran, A., K.M. Biglan, J. Jankovic, S. Eberly, E. Kayson, D. Oakes, A.B. Young, and I. Shoulson, *Characterization of the Huntington intermediate CAG repeat expansion phenotype in PHAROS*. Neurology, 2013. **80**(22): p. 2022-7.
18. Sun, Y.M., Y.B. Zhang, and Z.Y. Wu, *Huntington's Disease: Relationship Between Phenotype and Genotype*. Mol Neurobiol, 2017. **54**(1): p. 342-348.
19. Myers, R.H., *Huntington's disease genetics*. NeuroRx, 2004. **1**(2): p. 255-62.
20. Solomon, A.C., J.C. Stout, M. Weaver, S. Queller, A. Tomusk, K.B. Whitlock, S.L. Hui, J. Marshall, J.G. Jackson, E.R. Siemers, X. Beristain, J. Wojcieszek, and T. Foroud, *Ten-year rate of longitudinal change in neurocognitive and motor function in prediagnosis Huntington disease*. Mov Disord, 2008. **23**(13): p. 1830-6.
21. Anderson, K.E., *Huntington's disease and related disorders*. Psychiatr Clin North Am, 2005. **28**(1): p. 275-90, x.

22. Li, X.J., *The early cellular pathology of Huntington's disease*. Mol Neurobiol, 1999. **20**(2-3): p. 111-24.
23. Vives-Gilabert, Y., A. Abdulkadir, C.P. Kaller, W. Mader, R.C. Wolf, B. Schelter, and S. Kloppel, *Detection of preclinical neural dysfunction from functional connectivity graphs derived from task fMRI. An example from degeneration*. Psychiatry Res, 2013. **214**(3): p. 322-30.
24. Kobal, J., Z. Melik, K. Cankar, and M. Strucl, *Cognitive and autonomic dysfunction in presymptomatic and early Huntington's disease*. J Neurol, 2014. **261**(6): p. 1119-25.
25. Robins Wahlin, T.B., A. Lundin, and K. Dear, *Early cognitive deficits in Swedish gene carriers of Huntington's disease*. Neuropsychology, 2007. **21**(1): p. 31-44.
26. Robins Wahlin, T.B., M.U. Larsson, M.A. Luszcz, and G.J. Byrne, *WAIS-R features of preclinical Huntington's disease: implications for early detection*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2010. **29**(4): p. 342-50.
27. Hobbs, N.Z., A.V. Pedrick, M.J. Say, C. Frost, R. Dar Santos, A. Coleman, A. Sturrock, D. Craufurd, J.C. Stout, B.R. Leavitt, J. Barnes, S.J. Tabrizi, and R.I. Scahill, *The structural involvement of the cingulate cortex in premanifest and early Huntington's disease*. Mov Disord, 2011. **26**(9): p. 1684-90.
28. Beste, C., C. Saft, O. Gunturkun, and M. Falkenstein, *Increased cognitive functioning in symptomatic Huntington's disease as revealed by behavioral and event-related potential indices of auditory sensory memory and attention*. J Neurosci, 2008. **28**(45): p. 11695-702.
29. Nehl, C., R.E. Ready, J. Hamilton, and J.S. Paulsen, *Effects of depression on working memory in presymptomatic Huntington's disease*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2001. **13**(3): p. 342-6.
30. Beglinger, L.J., J.J. O'Rourke, C. Wang, D.R. Langbehn, K. Duff, and J.S. Paulsen, *Earliest functional declines in Huntington disease*. Psychiatry Res, 2010. **178**(2): p. 414-8.
31. Nithianantharajah, J. and A.J. Hannan, *Mechanisms mediating brain and cognitive reserve: experience-dependent neuroprotection and functional compensation in animal models of neurodegenerative diseases*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011. **35**(2): p. 331-9.
32. Bonner-Jackson, A., J.D. Long, H. Westervelt, G. Tremont, E. Aylward, and J.S. Paulsen, *Cognitive reserve and brain reserve in prodromal Huntington's disease*. J Int Neuropsychol Soc, 2013. **19**(7): p. 739-50.
33. Eddy, C.M. and H.E. Rickards, *Cognitive deficits predict poorer functional capacity in Huntington's disease: but what is being measured?* Neuropsychology, 2015. **29**(2): p. 268-73.
34. Hart, E.P., E.M. Dumas, E.W. van Zwet, K. van der Hiele, C.K. Jurgens, H.A. Middelkoop, J.G. van Dijk, and R.A. Roos, *Longitudinal pilot-study of Sustained Attention to Response Task and P300 in manifest and pre-manifest Huntington's disease*. J Neuropsychol, 2015. **9**(1): p. 10-20.
35. Peretti, C.S., F. Ferreri, F. Blanchard, S. Bakchine, C.R. Peretti, A. Dobrescu, V.A. Chouinard, and G. Chouinard, *Normal and pathological aging of attention in presymptomatic Huntington's, Huntington's and Alzheimer's Disease, and nondemented elderly subjects*. Psychother Psychosom, 2008. **77**(3): p. 139-46.
36. El Haj, M., M. Caillaud, C. Verny, L. Fasotti, and P. Allain, *Destination and source memory in Huntington's disease*. J Neuropsychol, 2016. **10**(1): p. 77-89.
37. Fine, E.M., D.C. Delis, S.R. Wetter, M.W. Jacobson, J.M. Hamilton, G. Peavy, J. Goldstein, C. McDonald, J. Corey-Bloom, M.W. Bondi, and D.P. Salmon, *Identifying the "source" of recognition memory deficits in patients with Huntington's disease or Alzheimer's disease: evidence from the CVLT-II*. J Clin Exp Neuropsychol, 2008. **30**(4): p. 463-70.
38. Durbin, K.A., K.J. Mitchell, and M.K. Johnson, *Source memory that encoding was self-referential: the influence of stimulus characteristics*. Memory, 2017: p. 1-10.

39. Wolf, R.C., F. Sambataro, N. Vasic, N.D. Wolf, P.A. Thomann, G.B. Landwehrmeyer, and M. Orth, *Longitudinal functional magnetic resonance imaging of cognition in preclinical Huntington's disease*. *Exp Neurol*, 2011. **231**(2): p. 214-22.
40. Hahn-Barma, V., B. Deweer, A. Durr, C. Dode, J. Feingold, B. Pillon, Y. Agid, A. Brice, and B. Dubois, *Are cognitive changes the first symptoms of Huntington's disease? A study of gene carriers*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998. **64**(2): p. 172-7.
41. Maki, P.M., F.W. Bylsma, and J. Brandt, *Conceptual and perceptual implicit memory in Huntington's disease*. *Neuropsychology*, 2000. **14**(3): p. 331-40.
42. Rich, J.B., A.K. Troyer, F.W. Bylsma, and J. Brandt, *Longitudinal analysis of phonemic clustering and switching during word-list generation in Huntington's disease*. *Neuropsychology*, 1999. **13**(4): p. 525-31.
43. Larsson, M.U., O. Almkvist, M.A. Luszcz, and T.B. Wahlin, *Phonemic fluency deficits in asymptomatic gene carriers for Huntington's disease*. *Neuropsychology*, 2008. **22**(5): p. 596-605.
44. Henry, J.D., J.R. Crawford, and L.H. Phillips, *A meta-analytic review of verbal fluency deficits in Huntington's disease*. *Neuropsychology*, 2005. **19**(2): p. 243-52.
45. Robins Wahlin, T.B., M.A. Luszcz, A. Wahlin, and G.J. Byrne, *Non-Verbal and Verbal Fluency in Prodromal Huntington's Disease*. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2015. **5**(3): p. 517-29.
46. Hart, E.P., E.M. Dumas, A. Schoonderbeek, S.C. Wolthuis, E.W. van Zwet, and R.A. Roos, *Motor dysfunction influence on executive functioning in manifest and premanifest Huntington's disease*. *Mov Disord*, 2014. **29**(3): p. 320-6.
47. Hart, E.P., J. Marinus, J.M. Burgunder, A.R. Bentivoglio, D. Craufurd, R. Reilmann, C. Saft, and R.A. Roos, *Better global and cognitive functioning in choreatic versus hypokinetic-rigid Huntington's disease*. *Mov Disord*, 2013. **28**(8): p. 1142-5.
48. Reedeker, N., R.C. Van Der Mast, E.J. Giltay, E. Van Duijn, and R.A. Roos, *Hypokinesia in Huntington's disease co-occurs with cognitive and global dysfunctioning*. *Mov Disord*, 2010. **25**(11): p. 1612-8.
49. Ransome, M.I., T. Renoir, and A.J. Hannan, *Hippocampal neurogenesis, cognitive deficits and affective disorder in Huntington's disease*. *Neural Plast*, 2012. **2012**: p. 874387.
50. Nithianantharajah, J. and A.J. Hannan, *Dysregulation of synaptic proteins, dendritic spine abnormalities and pathological plasticity of synapses as experience-dependent mediators of cognitive and psychiatric symptoms in Huntington's disease*. *Neuroscience*, 2013. **251**: p. 66-74.
51. Nithianantharajah, J., C. Barkus, M. Murphy, and A.J. Hannan, *Gene-environment interactions modulating cognitive function and molecular correlates of synaptic plasticity in Huntington's disease transgenic mice*. *Neurobiol Dis*, 2008. **29**(3): p. 490-504.
52. Sawiak, S.J., N.I. Wood, and A.J. Morton, *Similar Progression of Morphological and Metabolic Phenotype in R6/2 Mice with Different CAG Repeats Revealed by In Vivo Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy*. *J Huntingtons Dis*, 2016. **5**(3): p. 271-283.
53. Tyebji, S., A. Saavedra, P.M. Canas, A. Pliassova, J.M. Delgado-Garcia, J. Alberch, R.A. Cunha, A. Gruart, and E. Perez-Navarro, *Hyperactivation of D1 and A2A receptors contributes to cognitive dysfunction in Huntington's disease*. *Neurobiol Dis*, 2015. **74**: p. 41-57.
54. Teixeira, A.L., I.G. Barbosa, B.S. Diniz, and A. Kummer, *Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function*. *Biomark Med*, 2010. **4**(6): p. 871-87.
55. Giralt, A., A. Saavedra, O. Carreton, X. Xifro, J. Alberch, and E. Perez-Navarro, *Increased PKA signaling disrupts recognition memory and spatial memory: role in Huntington's disease*. *Hum Mol Genet*, 2011. **20**(21): p. 4232-47.

56. Giralto, A., A. Saavedra, O. Carreton, H. Arumi, S. Tyebji, J. Alberch, and E. Perez-Navarro, *PDE10 inhibition increases GluA1 and CREB phosphorylation and improves spatial and recognition memories in a Huntington's disease mouse model*. *Hippocampus*, 2013. **23**(8): p. 684-95.
57. Brooks, S.P., L. Jones, and S.B. Dunnett, *Longitudinal analyses of operant performance on the serial implicit learning task (SILT) in the YAC128 Huntington's disease mouse line*. *Brain Res Bull*, 2012. **88**(2-3): p. 130-6.
58. Brooks, S.P., N. Janghra, G.V. Higgs, Z. Bayram-Weston, A. Heuer, L. Jones, and S.B. Dunnett, *Selective cognitive impairment in the YAC128 Huntington's disease mouse*. *Brain Res Bull*, 2012. **88**(2-3): p. 121-9.
59. Van Raamsdonk, J.M., J. Pearson, E.J. Slow, S.M. Hossain, B.R. Leavitt, and M.R. Hayden, *Cognitive dysfunction precedes neuropathology and motor abnormalities in the YAC128 mouse model of Huntington's disease*. *J Neurosci*, 2005. **25**(16): p. 4169-80.
60. Simpson, J.M., J. Gil-Mohapel, M.A. Pouladi, M. Ghilan, Y. Xie, M.R. Hayden, and B.R. Christie, *Altered adult hippocampal neurogenesis in the YAC128 transgenic mouse model of Huntington disease*. *Neurobiol Dis*, 2011. **41**(2): p. 249-60.
61. Fink, K.D., J. Rossignol, A.T. Crane, K.K. Davis, A.M. Bavar, N.W. Dekorver, S.A. Lowrance, M.P. Reilly, M.I. Sandstrom, S. von Horsten, L. Lescaudron, and G.L. Dunbar, *Early cognitive dysfunction in the HD 51 CAG transgenic rat model of Huntington's disease*. *Behav Neurosci*, 2012. **126**(3): p. 479-87.
62. Fielding, S.A., S.P. Brooks, A. Klein, Z. Bayram-Weston, L. Jones, and S.B. Dunnett, *Profiles of motor and cognitive impairment in the transgenic rat model of Huntington's disease*. *Brain Res Bull*, 2012. **88**(2-3): p. 223-36.
63. Lawrence, A.D., B.J. Sahakian, and T.W. Robbins, *Cognitive functions and corticostriatal circuits: insights from Huntington's disease*. *Trends Cogn Sci*, 1998. **2**(10): p. 379-88.
64. Singh-Bains, M.K., L.J. Tippett, V.M. Hogg, B.J. Synek, R.H. Roxburgh, H.J. Waldvogel, and R.L. Faull, *Globus pallidus degeneration and clinicopathological features of Huntington disease*. *Ann Neurol*, 2016. **80**(2): p. 185-201.
65. Rosas, H.D., D.H. Salat, S.Y. Lee, A.K. Zaleta, V. Pappu, B. Fischl, D. Greve, N. Hevelone, and S.M. Hersch, *Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity*. *Brain*, 2008. **131**(Pt 4): p. 1057-68.
66. O'Callaghan, C., M. Bertoux, and M. Hornberger, *Beyond and below the cortex: the contribution of striatal dysfunction to cognition and behaviour in neurodegeneration*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014. **85**(4): p. 371-8.
67. Montoya, A., B.H. Price, M. Menear, and M. Lepage, *Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease*. *J Psychiatry Neurosci*, 2006. **31**(1): p. 21-9.
68. Unschuld, P.G., X. Liu, M. Shanahan, R.L. Margolis, S.S. Bassett, J. Brandt, D.J. Schretlen, G.W. Redgrave, J. Hua, C. Hock, S.A. Reading, P.C. van Zijl, J.J. Pekar, and C.A. Ross, *Prefrontal executive function associated coupling relates to Huntington's disease stage*. *Cortex*, 2013. **49**(10): p. 2661-73.
69. Paulsen, J.S., *Functional imaging in Huntington's disease*. *Exp Neurol*, 2009. **216**(2): p. 272-7.
70. Wolf, R.C., F. Sambataro, N. Vasic, M.S. Depping, P.A. Thomann, G.B. Landwehrmeyer, S.D. Sussmuth, and M. Orth, *Abnormal resting-state connectivity of motor and cognitive networks in early manifest Huntington's disease*. *Psychol Med*, 2014. **44**(15): p. 3341-56.
71. Thiruvady, D.R., N. Georgiou-Karistianis, G.F. Egan, S. Ray, A. Sritharan, M. Farrow, A. Churchyard, P. Chua, J.L. Bradshaw, T.L. Brawn, and R. Cunnington, *Functional connectivity of the prefrontal cortex in Huntington's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. **78**(2): p. 127-33.
72. Poudel, G.R., G.F. Egan, A. Churchyard, P. Chua, J.C. Stout, and N. Georgiou-Karistianis, *Abnormal synchrony of resting state networks in premanifest and*

- symptomatic Huntington disease: the IMAGE-HD study*. J Psychiatry Neurosci, 2014. **39**(2): p. 87-96.
73. Harrington, D.L., D. Liu, M.M. Smith, J.A. Mills, J.D. Long, E.H. Aylward, and J.S. Paulsen, *Neuroanatomical correlates of cognitive functioning in prodromal Huntington disease*. Brain Behav, 2014. **4**(1): p. 29-40.
 74. Tabrizi, S.J., R.I. Scahill, G. Owen, A. Durr, B.R. Leavitt, R.A. Roos, B. Borowsky, B. Landwehrmeyer, C. Frost, H. Johnson, D. Craufurd, R. Reilmann, J.C. Stout, and D.R. Langbehn, *Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data*. Lancet Neurol, 2013. **12**(7): p. 637-49.
 75. Minkova, L., S.B. Eickhoff, A. Abdulkadir, C.P. Kaller, J. Peter, E. Scheller, J. Lahr, R.A. Roos, A. Durr, B.R. Leavitt, S.J. Tabrizi, and S. Kloppel, *Large-scale brain network abnormalities in Huntington's disease revealed by structural covariance*. Hum Brain Mapp, 2016. **37**(1): p. 67-80.
 76. Kassubek, J., F.D. Juengling, D. Ecker, and G.B. Landwehrmeyer, *Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis*. Cereb Cortex, 2005. **15**(6): p. 846-53.
 77. Matsui, J.T., J.G. Vaidya, D. Wassermann, R.E. Kim, V.A. Magnotta, H.J. Johnson, and J.S. Paulsen, *Prefrontal cortex white matter tracts in prodromal Huntington disease*. Hum Brain Mapp, 2015. **36**(10): p. 3717-32.
 78. Johnson, E.B., E.M. Rees, I. Labuschagne, A. Durr, B.R. Leavitt, R.A. Roos, R. Reilmann, H. Johnson, N.Z. Hobbs, D.R. Langbehn, J.C. Stout, S.J. Tabrizi, and R.I. Scahill, *The impact of occipital lobe cortical thickness on cognitive task performance: An investigation in Huntington's Disease*. Neuropsychologia, 2015. **79**(Pt A): p. 138-46.
 79. Lawrence, A.D., L.H. Watkins, B.J. Sahakian, J.R. Hodges, and T.W. Robbins, *Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: implications for information processing in corticostriatal circuits*. Brain, 2000. **123** (Pt 7): p. 1349-64.
 80. Labuschagne, I., A.M. Cassidy, R.I. Scahill, E.B. Johnson, E. Rees, A. O'Regan, S. Queller, C. Frost, B.R. Leavitt, A. Durr, R. Roos, G. Owen, B. Borowsky, S.J. Tabrizi, and J.C. Stout, *Visuospatial Processing Deficits Linked to Posterior Brain Regions in Premanifest and Early Stage Huntington's Disease*. J Int Neuropsychol Soc, 2016. **22**(6): p. 595-608.
 81. Sepers, M.D. and L.A. Raymond, *Mechanisms of synaptic dysfunction and excitotoxicity in Huntington's disease*. Drug Discov Today, 2014. **19**(7): p. 990-6.
 82. Zuccato, C., A. Ciammola, D. Rigamonti, B.R. Leavitt, D. Goffredo, L. Conti, M.E. MacDonald, R.M. Friedlander, V. Silani, M.R. Hayden, T. Timmusk, S. Sipione, and E. Cattaneo, *Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease*. Science, 2001. **293**(5529): p. 493-8.
 83. Ferrer, I., E. Goutan, C. Marin, M.J. Rey, and T. Ribalta, *Brain-derived neurotrophic factor in Huntington disease*. Brain Res, 2000. **866**(1-2): p. 257-61.
 84. Squitieri, F., M. Cannella, M. Simonelli, J. Sassone, T. Martino, E. Venditti, A. Ciammola, C. Colonnese, L. Frati, and A. Ciarmiello, *Distinct brain volume changes correlating with clinical stage, disease progression rate, mutation size, and age at onset prediction as early biomarkers of brain atrophy in Huntington's disease*. CNS Neurosci Ther, 2009. **15**(1): p. 1-11.
 85. Lu, B., G. Nagappan, and Y. Lu, *BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction*. Handb Exp Pharmacol, 2014. **220**: p. 223-50.
 86. Fitzpatrick, C.J. and P.J. Lombroso, *The Role of Striatal-Enriched Protein Tyrosine Phosphatase (STEP) in Cognition*. Front Neuroanat, 2011. **5**: p. 47.
 87. Canals, J.M., J.R. Pineda, J.F. Torres-Peraza, M. Bosch, R. Martin-Ibanez, M.T. Munoz, G. Mengod, P. Ernfors, and J. Alberch, *Brain-derived neurotrophic factor regulates the onset and severity of motor dysfunction associated with enkephalinergic neuronal degeneration in Huntington's disease*. J Neurosci, 2004. **24**(35): p. 7727-39.
 88. Giralt, A., T. Rodrigo, E.D. Martin, J.R. Gonzalez, M. Mila, V. Cena, M. Dierssen, J.M. Canals, and J. Alberch, *Brain-derived neurotrophic factor modulates the severity of*

- cognitive alterations induced by mutant huntingtin: involvement of phospholipase C γ activity and glutamate receptor expression. *Neuroscience*, 2009. **158**(4): p. 1234-50.
89. Hottman, D.A., D. Chernick, S. Cheng, Z. Wang, and L. Li, *HDL and cognition in neurodegenerative disorders*. *Neurobiol Dis*, 2014. **72 Pt A**: p. 22-36.
 90. Segatto, M., L. Leboffe, L. Trapani, and V. Pallottini, *Cholesterol homeostasis failure in the brain: implications for synaptic dysfunction and cognitive decline*. *Curr Med Chem*, 2014. **21**(24): p. 2788-802.
 91. Martin, M.G., F. Pfrieger, and C.G. Dotti, *Cholesterol in brain disease: sometimes determinant and frequently implicated*. *EMBO Rep*, 2014. **15**(10): p. 1036-52.
 92. Leoni, V., J.D. Long, J.A. Mills, S. Di Donato, and J.S. Paulsen, *Plasma 24S-hydroxycholesterol correlation with markers of Huntington disease progression*. *Neurobiol Dis*, 2013. **55**: p. 37-43.
 93. Leoni, V. and C. Caccia, *Oxysterols as biomarkers in neurodegenerative diseases*. *Chem Phys Lipids*, 2011. **164**(6): p. 515-24.
 94. Saleh, N., S. Moutereau, J.P. Azulay, C. Verny, C. Simonin, C. Tranchant, N. El Hawajri, A.C. Bachoud-Levi, and P. Maison, *High insulinlike growth factor I is associated with cognitive decline in Huntington disease*. *Neurology*, 2010. **75**(1): p. 57-63.
 95. Salem, L., N. Saleh, G. Desamericq, K. Youssov, G. Dolbeau, L. Cleret, M.L. Bourhis, J.P. Azulay, P. Krystkowiak, C. Verny, F. Morin, S. Moutereau, A.C. Bachoud-Levi, and P. Maison, *Insulin-Like Growth Factor-1 but Not Insulin Predicts Cognitive Decline in Huntington's Disease*. *PLoS One*, 2016. **11**(9): p. e0162890.
 96. Bouwens, J.A., A.A. Hubers, E. van Duijn, C.M. Cobbaert, R.A. Roos, R.C. van der Mast, and E.J. Giltay, *Acute-phase proteins in relation to neuropsychiatric symptoms and use of psychotropic medication in Huntington's disease*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014. **24**(8): p. 1248-56.
 97. Fernandez-Nogales, M., F. Hernandez, A. Miguez, J. Alberch, S. Gines, E. Perez-Navarro, and J.J. Lucas, *Decreased glycogen synthase kinase-3 levels and activity contribute to Huntington's disease*. *Hum Mol Genet*, 2015. **24**(17): p. 5040-52.
 98. Hernandez-Rapp, J., S. Rainone, and S.S. Hebert, *MicroRNAs underlying memory deficits in neurodegenerative disorders*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017. **73**: p. 79-86.
 99. Shiwaku, H. and H. Okazawa, *Impaired DNA damage repair as a common feature of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders*. *Curr Mol Med*, 2015. **15**(2): p. 119-28.
 100. Vinther-Jensen, T., T.T. Nielsen, E. Budtz-Jorgensen, I.U. Larsen, M.M. Hansen, L. Hasholt, L.E. Hjermand, J.E. Nielsen, and A. Norremolle, *Psychiatric and cognitive symptoms in Huntington's disease are modified by polymorphisms in catecholamine regulating enzyme genes*. *Clin Genet*, 2016. **89**(3): p. 320-7.
 101. Politis, M., N. Pavese, Y.F. Tai, L. Kiferle, S.L. Mason, D.J. Brooks, S.J. Tabrizi, R.A. Barker, and P. Piccini, *Microglial activation in regions related to cognitive function predicts disease onset in Huntington's disease: a multimodal imaging study*. *Hum Brain Mapp*, 2011. **32**(2): p. 258-70.
 102. Beste, C., C. Saft, J. Andrich, R. Gold, and M. Falkenstein, *Error processing in Huntington's disease*. *PLoS One*, 2006. **1**: p. e86.
 103. Mahant, N., E.A. McCusker, K. Byth, and S. Graham, *Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression*. *Neurology*, 2003. **61**(8): p. 1085-92.